

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-218582
(43)Date of publication of application : 29.09.1986

(51)Int.CI. C07D307/80
C07D307/84
// A61K 31/34

(21)Application number : 60-059093 (71)Applicant : KAKEN PHARMACEUT CO LTD
(22)Date of filing : 23.03.1985 (72)Inventor : NAKANO JUN
NAGAHARA MICHIKO
HAYASHIDA MITSUO
SUZUKI YUJI
MARUYAMA YOICHI
HORI TOSHIMITSU
SAKAI AKIRA

(54) BENZOFURAN DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF, AND HYPOTENSOR CONTAINING SAID DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT

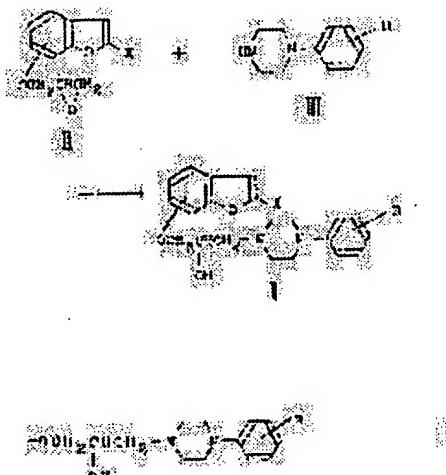
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (X is acetyl or lower alkoxy carbonyl; R is lower alkoxy or lower alkyl substituted arbitrarily to o-, m- or p-position relative to piperazinyl; the group of formula IV is substituted arbitrarily to 4W7-position of benzofuran ring) or its salt.

EXAMPLE: 2-Acetyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-methylphenyl)piperazinyl]p-roxy] benzofuran.

USE: Effective as a hypotensor, a remedy for stenocardia, an agent for improving peripheral circulation and an agent for improving cerebral circulation. It has decreased side effects, strong β -adrenalin blocking action and Ca-antagonistic action.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced, e.g. by reacting a 2,3-epoxypropoxybenzofuran derivative of formula II (some of which are novel) with an N-phenylpiperazine derivative of formula III or its salt in an organic solvent such as dioxane at room temperature W 100° C for 15minW10hr.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-218582

⑫ Int.Cl.

C 07 D 307/80
307/84

// A 61 K 31/34

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)9月29日

6640-4C

6640-4C

ABU

審査請求 未請求 発明の数 6 (全9頁)

⑭ 発明の名称 ベンゾフラン誘導体、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤

⑮ 特願 昭60-59093

⑯ 出願 昭60(1985)3月23日

⑰ 発明者 中野潤 守山市勝部町1180番地の5

⑰ 発明者 永原美智子 滋賀県野洲郡野洲町大字永原591番地

⑰ 発明者 林田三生 草津市西大路町10

⑰ 発明者 鈴木雄二 大津市美空町1番地の1

⑰ 発明者 丸山洋一 滋賀県野洲郡野洲町大字永原1157番地の19

⑰ 発明者 堀敏光 大津市大萱1丁目4番18号

⑰ 発明者 栄井明 大津市大将軍3丁目565番地の14

⑮ 出願人 科研製薬株式会社 東京都文京区本駒込2-28-8

⑯ 代理人 弁理士 朝日奈宗太 外1名

明細書

1 発明の名称

ベンゾフラン誘導体、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤

フラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル)アロボキシベンゾフラン誘導体またはその塩。

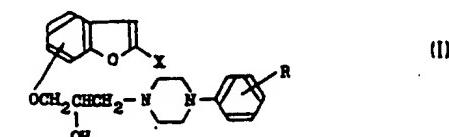
2 前記一般式(I)において、Xがアセチル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。

3 2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]アロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。

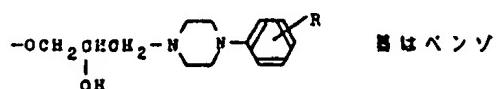
4 前記一般式(I)において、Xが低級アルコキシカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。

5 2-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]アロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第4項記載の誘導体またはその塩。

6 2-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル])

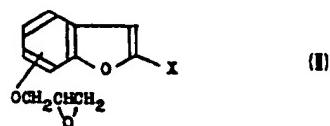


(式中、Xはアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、Rは低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、Rはビペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換しており、

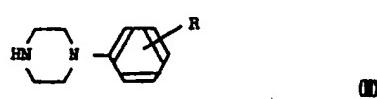


アプロキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第4項記載の誘導体またはその塩。

7 一般式(I)：



(式中、Xはアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、2,3-エポキシプロポキシ基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体と一般式(I)：

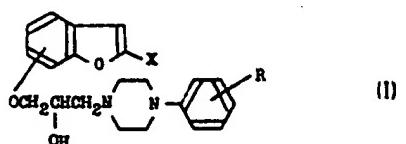


(式中、Rは低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、Rはビペラクニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の

5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される3-クロル-2-ヒドロキシプロポキシベンゾフラン誘導体と一般式(III)：

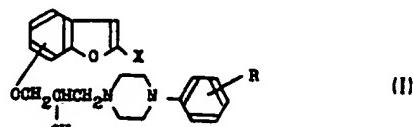


(式中、Rは低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、ビペラクニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換している)で示されるN-フェニルビペラクニル誘導体またはその塩とを反応せしめることを特徴とする一般式(IV)：



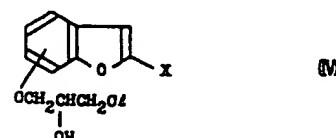
(式中、XおよびRは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラクニル)

位置に置換している)で示されるN-フェニルビペラクニル誘導体またはその塩とを反応せしめることを特徴とする一般式(II)：



(式中、XおよびRは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラクニル)-アプロキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

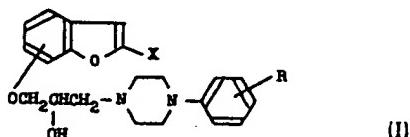
8 一般式(IV)：



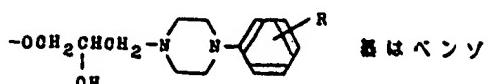
(式中、Xはアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、3-クロル-2-ヒドロキシアプロキシ基はベンゾフラン環の4位、

-アプロキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

9 一般式(II)：



(式中、Xはアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、Rは低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、Rはビペラクニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換しており、



フラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-ヒド

ロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩を有効成分とする降圧剤。

3 発明の詳細な説明

[発明の技術分野]

本発明は文献未記載の新規な2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤に関する。

[従来技術]

ベンゾフラン環を有する種々の医薬の開発はすでに種々行なわれている。しかしながら、 β -遮断作用のみならず α -遮断作用、Ca拮抗作用など複数の薬理作用を有し、かつ副作用の低減された降圧剤は未だかってえられていない。

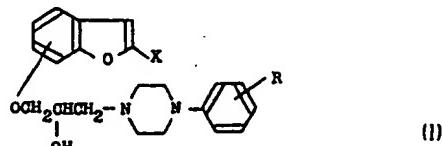
[発明の目的]

本発明者は交感神経系受容体レベルでの拮抗薬に注目し、脱意研究を重ねた結果、強力な α -アドレナリン遮断作用およびCa拮抗作用を

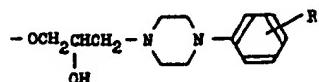
有し、かつ副作用のより低減された新規化合物である2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体を見出し、本発明を完成した。

[発明の構成]

すなわち、本発明は一般式(I)：



(式中、Xはアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、Rは低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、Rはビペラジニル基に対して α -位（オルト位、以下同様）、 β -位（メタ位、以下同様）または γ -位（パラ位、以下同様）の任意の位置に置換し、



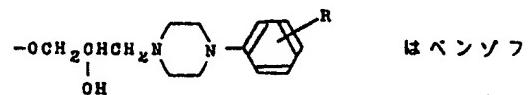
基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤を提供する。

[発明の実施態様]

本発明において、上記“低級”の語は炭素数1ないし3の直鎖状または分枝鎖状の炭素鎖を意味する。したがってRが低級アルキル基であるばあい、Rはメチル基、エチル基、 n -ブロピル基またはイソブロピル基であり、とくに好ましくはメチル基である。またRが低級アルコキシ基であるばあい、Rはメトキシ基、エトキシ基、 n -ブロポキシ基またはイソブロポキシ基であり、とくに好ましくはメトキシ基である。

またRはビペラジニル基に対して α -位、 β -位および γ -位のいずれの位置に置換していてよいが、とくに α -位に置換しているものが好ましい。

ベンゾフラン環に結合している置換基



ラン環の4位、5位、6位および7位のいずれの位置に置換していてよいが、とくに5位または7位に置換しているものが好ましい。

置換基Xとしては、アセチル基および低級アルコキシカルボニル基などがあげられる。

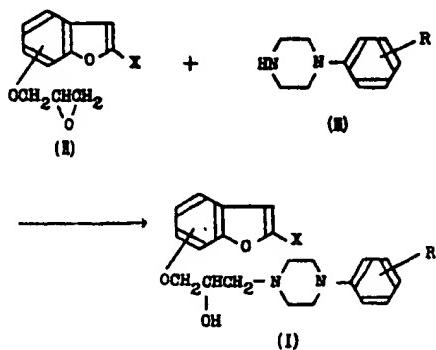
一般式(I)で示される本発明の2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体の塩は医薬として許容しうる塩または有機酸の塩であり、たとえば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、酒石酸

塩、クエン酸塩、乳酸塩などがあげられる。

さらに本発明の2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジン)プロポキシベンゾフラン誘導体は1個の不斉炭素原子を有するので、本発明の化合物は各光学活性体および各光学活性体の混和物のすべてを包含する。

本発明の化合物(I)はつぎに示す第1および第2の方法によって製造される。

(第1方法)

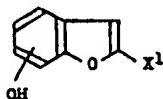


(式中、XおよびRは前記と同じ)

たとえば溶媒による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化などによって行なえばよい。

前記第1方法の反応において出発原料として用いられる2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体(II)はXが低級アルコキカルボニル基であるばあいには、文献未記載の新規化合物である(Xがアセチル基のばあい：特公昭第50-20063号明細書を参照)。

新規な2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体(II)は一般式図：



(式中、X¹はアセチル基または低級アルコキシカルボニル基である)で示されるヒドロキシベンゾフラン誘導体(II)とエピクロルヒドリンとを複すれば適宜の触媒(たとえば塩酸ビペリジン、ビペリジン、三弗化硼素など)の存在下に加熱環流することによりえられる。

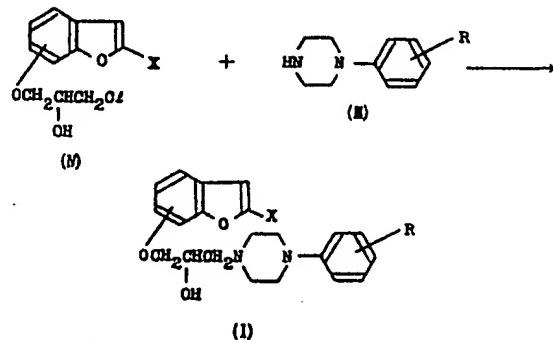
本法は、2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体(II)にN-フェニルビペラジン誘導体(III)またはその塩を付加させることを特徴とする目的化合物(I)の製法である。

前記反応は通常有機溶媒中で化合物(II)に対し、等モル量ないし1.5倍モル量の化合物(III)を作用させることにより行なわれる。前記反応において化合物(III)を酸付加塩の形で使用するばあいは、等モル量ないし1.5倍モル量の塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどと反応系に加える。用いる有機溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミドなどがあげられる。

反応温度および反応時間はとくに制限されず、通常室温～100℃程度の温度で15分～10時間程度反応させればよい。

目的化合物(I)の単離、精製は通常の処理手段、

(第2方法)



(式中、XおよびRは前記と同じ)

本法は、3-クロロ-2-ヒドロキシ-3-プロポキシベンゾフラン誘導体(II)とN-フェニルビペラジン誘導体(III)またはその塩とを結合させることを特徴とする目的化合物(I)の製法である。

前記反応は通常有機溶媒中で化合物(II)に対し、等モル量ないし1.5倍モル量の化合物(III)を作用させることにより行なわれる。前記反応において化合物(III)を酸付加塩の形で使用するばあいは、

等モル量ないし 1.5倍モル量の塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどを反応系に加える。反応手段そのものについては、たとえば封管中で任意の有機溶媒を用いて化合物Iと化合物IIを加熱反応させるか、または任意の有機溶媒を用いて加熱攪拌するなどの反応手段が採用される。用いる有機溶媒としては、たとえばエタノール、プロパンノール、2-ブロバンノール、ブタノール、2-ブタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クオキサン、グメトキシエタン、グメチルホルムアミドなどが用いられる。

また反応温度および反応時間はとくに制限されず、通常50～150℃程度の温度で30分～15時間程度反応させればよい。

前記反応において、目的化合物(I)は塩基塩の形で生成する。この塩はそのまま単離してもよく、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどで処理して遊離塩基の形で単離してもよ

い。

目的化合物(I)の単離、精製は通常の処理手段、たとえば粗雑による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化などによって行なえばよい。

前記反応において出発原料として用いられる3-クロロ-2-ヒドロキシ-アロボキシベンゾフラン誘導体(I)はXが低級アルコキシカルボニル基であるばあいには、文献未記載の新規化合物である(Xがアセチル基のはあい：特公昭第50-20062号明細書を参照)。

新規な3-クロロ-2-ヒドロキシ-アロボキシベンゾフラン誘導体(I)は、前記第1方法でえられた2,3-エポキシプロボキシベンゾフラン誘導体(II)のクロロホルム溶液を濃塩酸と室温で30分～1時間振とうすることによりえられる。

[発明の効果]

本発明の化合物(I)はすぐれたα遮断作用(試験例①を参照)およびCa拮抗作用(試験例②を参照)を有しており、哺乳動物において心拍数の増加を伴なわない、すなわち降圧時に頻脈を

生じにくいすぐれた抗高血圧活性(試験例③を参照)を発現せしめる。したがって、本発明の化合物(I)は副作用の少ないすぐれた血圧降下剤として使用できる。

さらに本発明の化合物(I)は狭心症の治療剤、末梢循環改善剤、脳循環改善剤としても有効である。

[発明の産業上の利用可能性]

本発明の化合物(I)を臨床に用いる際は、遊離塩基としてまたは前記の医療として許容しうる酸との付加塩として、通常静注または経口投与される。投与量は成人に対して静注のはあいには0.1～50mg／1回を1日数回に分けて、経口のはあいには10～200mg／1回を1日1～3回に分けて行なうのが適当である。

つぎに本発明を実施例および試験例をあげて説明するが、本発明はもとよりこれらのみに限定されるものではない。

実施例中の生成物の物理化学的性質を示す記号のうち ΔD は融点、Analは元素分析値、IRは赤

外線吸収スペクトル、NMRは核磁気共鳴スペクトル、MSは質量スペクトルをそれぞれ意味する。結晶型の後に記す溶媒は再結晶溶媒を示す。

(実施例1a)

[第1方法による2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラクニル]ベンゾフランおよびその塩の製造]

2-アセチル-5-(2,3-エポキシプロボキシ)ベンゾフラン 1.2g をクオキサン 5ml に溶解し、ついで1-(2-メチルフェニル)ビペラシン塩酸塩 1.1g を加え、1.5時間加熱還流した。反応後減圧下に溶媒を留去し、えられた粗結晶を酢酸エチルにより結晶化させた。

収量： 1.3g (60%)

ΔD ： 125～128℃ (淡黄色結晶性粉末)

Anal: C₂₄H₂₈N₂O₄ として

実測値%: C 70.33, H 6.99, N 6.59

計算値%: C 70.56, H 6.91, N 6.86

IR_ν KBr cm^{-1} : 3100～3600, 1680

NMR δ (CDCl₃) : 2.15(3H, s), 2.42

(3H, s)、2.49～2.85
 (10H, s)、3.73～4.00
 (3H, s)、6.45～7.08
 (8H, s)

MS m/e: 408 (M⁺)、268、219、189、178

かくしてえられた遊離塩基 1.1g をエタノール 10ml に加熱溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下に溶媒を留去し、えられた残渣をエタノールとエーテルより結晶化させた。

収量：1.1g (83%)

mp: 207～210°C (淡黄色結晶性粉末)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3200～3600、2200～2800、1680

MS m/e: 408 (M⁺)、189、178

実施例 1b)

[第 2 方法による 2-アセチル -5- [2-ヒドロキシ -3- [4-(2-メチルフェニル) ピベラジニル] プロポキシ] ベンゾフランおよびその塩の製造]

た粗縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：塩化メチレン) により精製した。

収量：1.9g (88%)

無色油状物

Anal: C₂₅H₃₀N₂O₄ として

実験値: C 70.81, H 7.23, N 6.35

計算値: C 71.06, H 7.18, N 6.63

IR ν_{max}^{neat} cm⁻¹: 3450, 1720

1H-NMR δ (CDCl₃): 1.34(3H, t, J=7Hz), 2.30～3.05(10H, s), 3.61(3H, s), 3.68～4.00 (3H, s), 4.14(2H, q, J=7Hz), 6.30～7.05 (8H, s)

MS m/e: 454 (M⁺)、205、190

かくしてえられた遊離塩基 2.49g をエタノール 20ml に溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下にエタノールを留去し、えられた残渣をエタノールと少量のエーテルから結晶化

2-アセチル -5- [3- クロロ -2-ヒドロキシプロポキシ] ベンゾフラン 1.3g と 1-(2-メチルフェニル) ピベラジン 1.1g をジオキサン 10ml に溶解し、6 時間加熱還流した。反応後、2N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて目的物を遊離塩基としたのち、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去してえられた残渣を酢酸エチルにより結晶化させた。

収量：1.5g (73%)

物理化学的性質は実施例 1a と同じであった。
(実施例 2a)

[第 1 方法による 2-エトキシカルボニル -5- [2-ヒドロキシ -3- [4-(2-メチルフェニル) ピベラジニル] プロポキシ] ベンゾフランおよびその塩の製造]

5-(2,3-エボキシプロポキシ) -2-エトキシカルボニルベンゾフラン 1.3g と 1-(2-メチルフェニル) ピベラジン 1.0g を用いたほかは実施例 1a と同様にして反応を行なった。えられ

させた。

収量：2g (78%)

mp: 197～201°C (無色結晶性粉末)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3150～3600、1725

MS m/e: 454 (M⁺)、409、205、190

(実施例 2b)

[第 2 方法による 2-エトキシカルボニル -5- [2-ヒドロキシ -3- [4-(2-メチルフェニル) ピベラジニル] プロポキシ] ベンゾフランの製造]

2-エトキシカルボニル -5- [3- クロロ -2-ヒドロキシプロポキシ] ベンゾフラン 1.3g と 1-(2-メチルフェニル) ピベラジン 1.1g を用いたほかは実施例 1b と同様にして反応を行なった。

収量：1.5g (73%)

物理化学的性質は実施例 2a と同じであった。
(実施例 3a)

[第 1 方法による 2-エトキシカルボニル -5- [2-ヒドロキシ -3- [4-(2-メチルフェニル) ピベラジニル] プロポキシ] ベンゾフランの製造]

ビペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造]

5-(2,3-エボキシプロポキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフラン 1.3g をエタノール 3 倍量に加え、ついで1-(2-メチルフェニル)ビペラジン塩酸塩 1.1g、トリエチルアミン 0.56 g およびエタノール 2 倍量の懸濁混合物を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を濾絞し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出浴媒: 構化メチレン)により精製した。

収量: 1.5g (65%)

無色油状物

Anal: C₂₅H₃₀N₂O₃ として

実施例3a: C 73.62, H 7.63, N 6.77

計算値: C 73.86, H 7.44, N 6.89

IRν_{max} cm⁻¹: 3450, 1720

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.34(3H, t, J=7Hz),
2.18(3H, s), 2.40~
2.85(10H, s), 3.73~
3.90(3H, s), 4.13(2H, q,

収量: 1.5g (73%)

物理化学的性質は実施例3aと同じであった。

(実施例4)

下記の処方にしたがって 1 種 100mg の調剤を調整した。

成 分	量
2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]プロポキシ)ベンゾフラン塩酸塩	10
ラクトース	25
コーンスターーチ	45
結晶セルロース	15
メチルセルロース	3
ステアリン酸カルシウム	2

(実施例5)

下記の処方にしたがって 100mg の混合成分を 5 号カプセルに充填してカプセル剤を調製した。

成 分	量
2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-	

J=7Hz), 8.45~7.10(8H, m)

MS m/e: 438 (M⁺), 205, 190

かくしてえられた遊離塩酸 2.2g をエタノール 20ml に溶解し、熱時等量の氷炭酸を加えた。ついで減圧下にエタノールを留去し、えられた残渣をエタノールと少量のエーテルから結晶化させた。

収量: 1.7g (71%)

mp: 172~175°C. (無色結晶性粉末)

IRν_{max} KBr cm⁻¹: 3150~3600, 1725

MS m/e: 438 (M⁺), 393, 205, 190

(実施例3b)

[第2方法による2-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造]

2-エトキシカルボニル-5-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシベンゾフラン 1.3g と 1-(2-メチルフェニル)ビペラジン 1.1g を用いたほかは実施例1bと同様にして反応を行なった。

-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]プロポキシ)ベンゾフラン	10
ラクトース	45
コーンスターーチ	35
結晶セルロース	8
ステアリン酸カルシウム	2

(実施例6)

下記の処方にしたがって各成分を混合し、スラッグマシンによりコアを作つてから粉碎整粒した。つづいて TC-SR (フィルムコーティング剤) でマスキングして 20ないし 40 メッシュにそろえて 500mg の調剤剤を調製した。

成 分	量
2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]プロポキシ)ベンゾフラン塩酸塩	10
ラクトース	355
リン酸水素カルシウム	80

結晶セルロース	40
ステアリン酸カルシウム	5
Tc-5R	10

(実験例7)

下記の処方にしたがって顆粒剤のはいとまったく同様に操作し、整粒時にスクリーンを変えないし 100メッシュにそろえて 500kgの顆粒剤を調製した。

成 分	量
2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]プロポキシ)ベンソフラン塩酸塩	10
ラクトース	365
リン酸水素カルシウム	80
結晶セルロース	30
ステアリン酸カルシウム	5
Tc-5R	10

(実験例8)

2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-

~ 600g) の胸部大動脈から摘出されたら細状の血管標本を用い、マグヌス法によりカルシウムによる収縮反応を用量反応曲線として求め、各被膜化合物による拮抗作用を DA₂ 値で表わした。比較のためにカルシウム拮抗剤として通常用いられているグルチアゼム(Diltiazem)についても同様な実験を行なった。結果を第1表に

[以下余白]

テルフェニル)ビペラジニル]プロポキシ)ベンソフラン塩酸塩 1mgを生理食塩水 1mlに溶解し、pH 7.0に調整して注射剤を調製した。

(試験例1)

[α-アドレナリン遮断作用]

ウィスター系雄性ラット 6週齢より摘出した輪筋管標本を用い、マグヌス法によりノルアドレナリンによる収縮反応を用量反応曲線として求め、各被膜化合物による拮抗作用を DA₂ 値 (アゴニストの用量反応曲線を 2 倍だけ高濃度側に平行移動させるのに必要な拮抗薬の用量の負の対数) で表わした。比較のために α-アドレナリン遮断剤として通常用いられているフェントルアミン(Phentolamine)、α・β-アドレナリン遮断剤として通常用いられているラベタロール(Labetalol)についても同様な実験を行なった。結果を第1表に示す。

(試験例2)

[カルシウム拮抗作用]

ハートリー(Hartley)系雄性モルモット (400

被膜化合物	α-アドレナリン遮断作用. DA ₂ 値 (フェントラミンとの相対比)	
	カルシウム拮抗作用. DA ₂ 値 (カルチアゼムとの相対比)	カルチアゼム (フェントラミンとの相対比)
実験例1 (HCG製)	6.60 ± 0.06 (1/1.4)	6.20 ± 0.15 (1/6.0)
・ 2 (・)	6.72 ± 0.03 (1/1.2)	5.20 ± 0.14 (1/54.9)
・ 3 (・)	6.46 ± 0.08 (1/2.2)	4.88 ± 0.70 (1/145)
フェントラミン	6.80 ± 0.07 (1.0)	-
ラベタロール	5.82 ± 0.10 (1/9.5)	-
カルチアゼム	-	7.04 ± 0.07 (1.0)

(試験例3)

[高血圧自然発症ラット(SHR)における降圧作用と心拍数に対する作用]

収縮期血圧が 170mmHg以上のSHRを用いて実験を行なった。血圧は無麻酔下で選択的冠動脈の尾動脈血圧、心拍数記録装置(PS-802)を用いて測定し、同時に心拍数も測定した。

被験化合物は5重量%アラビアゴム水溶液に溶解または懸濁し、一夜絶食したSHRに一回経口投与した。血圧と心拍数は投与前、投与後1時間、3時間、5時間および7時間に測定し、投与前値と比較して最大変化値を求めた。

比較のため前述したラベタロール、カルチアゼムについても同様な実験を行なった。

なお、被験化合物の投与量に関しては、100mg/kgおよび10mg/kgを投与して試験を行なった。結果を第2表に示す。

第2表

被験化合物	最大変化値 (100mg/kg, po)		最大変化値 (100mg/kg, po)	心拍数 (beats/min)	心拍数 (beats/min)
	収縮期圧 (mmHg)	心拍数 (beats/min)			
実験例 1	-117.5±12.6	-51.3±20.2	-88.4±8.6	-45.0±11.2	
" 2 "	-60.1±10.8	-73.4±19.6	-37.6±9.0	-68.4±45.1	
" 3 "	-80.7±13.6	-87.5±17.7	-57.5±12.5	-81.1±22.2	
ラベタロール	-55.0±9.1	-125.2±25.6	-22.9±12.9	-122.5±37.5	
カルチアゼム	-79.9±11.6	-135.1±34.2	-12.8±5.7	-160.0±27.5	

(試験例4)

[急性毒性試験 (LD₅₀値)]

6週令のddY系雄性マウスを用いて実験を行なった。

被験化合物は5重量%アラビアゴム水溶液に溶解し、胃ゾンデを用いて経口的に一回強制投与した。投与開始時より6時間までの間は連続して観察を行ない、その後は24時間ごとに7日間観察を行ない、7日までの累積死亡数を求めた。

LD値はリッチフィールド-ウィルコクソン(Litchfield-Wilcoxon)法にしたがって計算した。結果を第3表に示す。

第3表

被験化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
実験例1(HCl塩)	> 2000
" 2 (")	> 1500
" 3 (")	> 1500